



TITLE:

# N-Acetyl-D-GlucosaminyI Isonicotinic Acid Hydrazide に関する研究

AUTHOR(S):

小林, 裕; 川田, 義男; 寺村, 文男; 杉山, 茂; 福井, 斉

---

CITATION:

小林, 裕 ...[et al]. N-Acetyl-D-GlucosaminyI Isonicotinic Acid Hydrazide に関する研究. 京都大学結核研究所紀要 1960, 9(1): 64-70

ISSUE DATE:

1960-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/51927>

RIGHT:

# N-Acetyl-D-GlucosaminyI Isonicotinic Acid Hydrazide に関する研究

京都大学結核研究所小児特異性研究部

小 林 裕・川田 義男・寺村 文男

京都市立桃陽学園

杉 山 茂・福 井 齊

## 〔内 容 抄 録〕

INH 誘導体の一つである N-Acetyl-D-GlucosaminyI Isonicotinic Acid Hydrazide についてマウスに対する毒性、試験管内抗菌力、マウスの実験的結核症に対する治療効果及び小児結核患児に大量投与した際の副作用等について検討を加えた。1) マウスに対する急性毒性は INH の 1/10 ないし 1/20 以下で極めて低かった。2) マウスに対する慢性毒性は極めて低く、INH 換算 200mg/kg 6 週間連続経口投与で体重の増加は対照群に比しやや劣るが他の INH 誘導体に比し著明であった。3) 結核菌に対する最小発育阻止濃度は INH 換算 0.125 $\gamma$ /cc 及び 0.25 $\gamma$ /cc であった。4) マウスの実験的結核症に対しては皮下注射で効果なく、経口投与ですぐれた治療効果を認めた。5) 小児結核患児に 50mg/kg 及び 70mg/kg 投与して5カ月間副作用を観察し、50mg/kg 群8例中1例、70mg/kg 群10例中3例に主として嘔吐のための投薬中止例を認めた。他はほとんど副作用を認めず5カ月間の投薬に耐えた。

## I 結 言

近年イソニコチン酸ヒドラジッド（以下 I N H と略す）の種々の誘導体がつくられ、その抗結核作用などについて検討が加えられて来た。その目的の一つは副作用を出来るだけ少なくして、大量投与を可能ならしめることであつた。しかしこれらの I N H 誘導体の多くは生体内で I N H を遊離して抗結核作用を発揮すると考えられ、誘導体を大量に投与しても血清中 I N H 濃度は在来の I N H 剤に比しとくに上昇が認

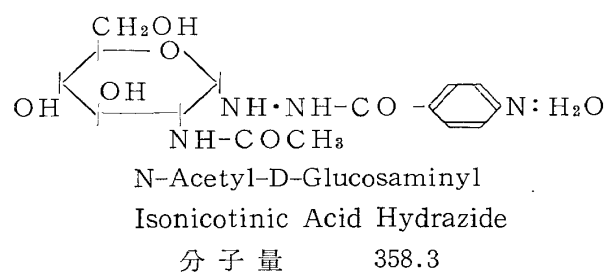
められないし、また副作用も少いとはいえない<sup>1)2)3)</sup>。われわれは I N H の新誘導体である N-Acetyl-D-GlucosaminyI Isonicotinic Acid Hydrazide（以下 GI-INH と略す）すなわち N-Acetyl-D-Glucosamine と INH との化合物について、マウスに対する毒性、試験管内抗菌力、マウスの実験的結核症に及ぼす治療効果および小児結核患児に大量投与した際の副作用等について検討を加えたので報告する。

## II 実験1 マウスに対する最小致死量

### 1) 実験材料及び方法

GI-INH は 1957年 Kimmig 等<sup>4)</sup> によつてはじめて報告され、第1図のような構造式を有し、分子量 358.3、融点 196°C、無色無臭の結晶であり、水に易溶、アセトン、エタノール、エーテルには不溶、メタノールには難溶、INH 含有量は 38.3% である。本実験に用いた GI-INH は科研薬化工株式会社より提供されたものである。

マウスは dd 系雌性体重 20g 前後のものを各群 6 匹ずつとして INH 皮下注射及び経口投与、GI-INH 皮



第 1 図

下注射及び経口投与を各薬剤投与別、濃度別に群別して最小致死量を求めた。成績は Litchfield の方法<sup>5)</sup>に従って計算した。

## 2) 実験成績

第1表の如き成績を得た。すなわち皮下注射では INH 175mg/kg に対し GI-INH 2,000mg/kg 以上、経口投与では INH 200mg/kg に対し GI-INH 5,000mg/kg 以上であり、GI-INH は INH の10倍ないし20倍以上の値であつた。GI-INH はこれ以上の濃度では溶解不能のため投与出来なかつたが INH に比しマウスに対する毒性の極めて低いことを認めた。

第1表 マウスに対する最小致死量

薬 剤	投 与 方 法	最小致死量 mg/kg
I N H	皮 下 注 射	175
	経 口 投 与	200
GI-INH	皮 下 注 射	2,000以上
	経 口 投 与	5,000以上

## III 実験2 INH 及び INH 誘導体連続経口投与のマウスに対する影響

### 1) 実験材料及び方法

体重 20g 前後の dd 系雌性マウス 80匹を 10匹ずつ 8群に分けた。すなわち INH, イソニコチン酸ヒドラジッドメタンスルホン酸ソーダ (以下 IHMS と略す), グルクロン酸ナトリウム・イソニコチニールヒ

ドラゾン (以下 INHG と略す), ピルビン酸ナトリウム・イソニアゾン (以下 IPN と略す) の 100mg/kg 経口投与, GI-INH 100mg/kg 及び 200mg/kg 経口投与 (いずれも INH 換算), 生理的食塩水経口投与, 無処置対照の計 8 群である。投与期間は 6 週間で一般状態及び体重の推移を観察した。

## 2) 実験成績

各群体重の推移は第2表の如くであつた。体重の平均増加量でみると GI-INH 2 群は対照群よりやや劣るが他の誘導体に比し体重の増加著明であり、一般状態も良好であつた。なお INH 群と INHG 群で各 1 匹, IHMS 群で 2 匹がそれぞれ第 4, 5, 4, 6 週目に死亡した。その他の群では死亡を認めなかつた。

## IV 実験3 試験管内抗菌力

### 1) 実験材料及び方法

Dubos 液体培地 (栄研) に旺盛な発育を示す人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を用い、同培地培養 7 日目の菌液を 10<sup>-3</sup> に希釈し、その 0.1cc ずつを接種した。培地は Dubos 液体培地 (栄研) (以下 D 培地と略す) 及び 1% 小川培地を使用して、GI-INH 及び INHG は INH 換算濃度を混入し、菌接種後 D 培地は 2 週目に、小川培地は 6 週目に判定した。

## 2) 実験成績

試験管内発育阻止濃度は第3表に示した如く、INH 及び INHG では両培地とも 0.06γ/cc であつた。GI-INH は小川培地で INH の 2 倍

第2表 INH 及び INH 誘導体連続経口投与のマウスに対する影響

薬 剤	投 与 量 (INH 換算mg)	投与前 体重 (g) 匹 数	第1週 体重 (g) 匹 数	第2週 体重 (g) 匹 数	第3週 体重 (g) 匹 数	第4週 体重 (g) 匹 数	第5週 体重 (g) 匹 数	第6週 体重 (g) 匹 数	体重平均 増 加 量 (g)
I N H	100	208/10	206/10	200/10	201/10	195/9	185/9	175/9	-1.5
I H M S	100	222/10	196/10	191.5/10	188/10	178/9	173/9	163/8	-1.8
I N H G	100	218/10	214/10	217.5/10	220/10	229/10	199/9	209/9	+1.4
I P N	100	227/10	214/10	213.5/10	214.5/10	222/10	215/10	193/10	-1.4
GI-INH	100	214/10	214/10	215/10	223/10	229/10	233/10	233/10	+1.9
	200	215/10	217/10	213/10	221/10	230/10	231/10	232/10	+1.7
生 理 的 食 塩 水		209/10	215/10	216/10	218/10	224/10	228/10	233/10	+2.4
無 処 置 対 照		207/10	214/10	220/10	229/10	225/10	243/10	240/10	+3.3

第3表 試験管内抗菌力

濃度 $\gamma/\text{cc}$ (INH 換算)	小川培地			Dubos 液体培地		
	INH	INH <sub>G</sub>	GI-INH	INH	INH <sub>G</sub>	GI-INH
1.0	—	—	—	—	—	—
0.5	—	—	—	—	—	—
0.25	—	—	—	—	—	—
0.125	—	—	—	—	—	+
0.06	—	—	+	—	—	+
0.03	+	+	++	+	+	+
0.015	++	++	++	+	+	+
0	++	++	++	+	+	+

註：人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株

小川培地 6 週判定, Dubos 液体培地 2 週判定

0.125 $\gamma/\text{cc}$ , D 培地で 4 倍の 0.25 $\gamma/\text{cc}$  であつた。D 培地と小川培地とで抗菌力に差が見られたが, 同一実験を繰返した結果同様な成績を得た。

#### V 実験4 マウスの実験的結核症に及ぼす効果

##### 1) 実験材料及び方法

体重 20g 前後の dd 系雌性マウス 80 匹を各群 10 匹ずつ 8 群に分けた。すなわち INH 2mg/kg, 4mg/kg 経口計 2 群, GI-INH 2mg/kg, 4mg/kg 経口及び注射, 8mg/kg 経口計 5 群, 無処置対照の合計 8 群である。INH は経口投与でも, 皮下注射でも, マウスの

実験的結核症に対し投与方法による治療効果の差を認めなかったため皮下注射を省略し, 経口投与のみ施行した<sup>8)9)</sup>。塩野義研究所より分与された人型結核菌黒野株を 10% 人血漿加キルヒナー培地に 2 週間, ついでグリセリンブイヨン培地に 3 週間培養し管壁に上昇した菌膜を採取して型の如く 2mg/cc の菌浮遊液を作製した。マウス 1 匹当たり 0.1cc (菌量 0.2mg) を尾静脈より接種し, 接種後直ちに治療を開始し, 無処置対照群の半数が死亡した日 (本実験では 13 日目) に治療を打ちきり, 35 日間にわたってマウスの生存率を観察した。

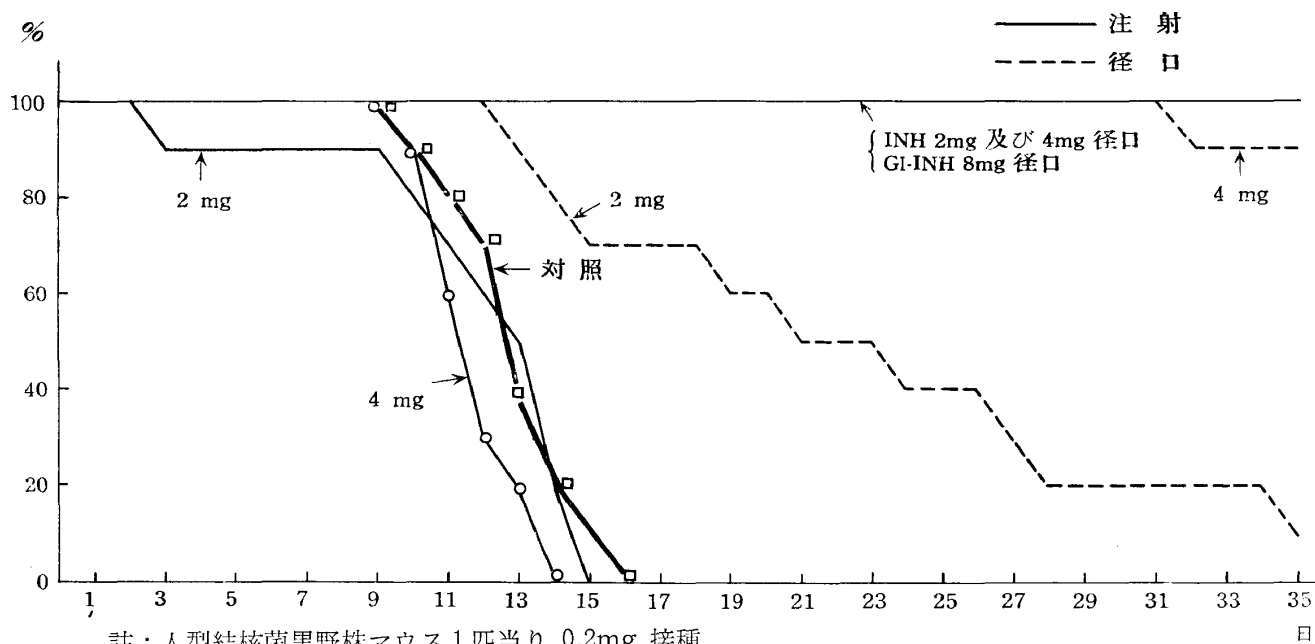
##### 2) 実験成績

第 2 図に示すような結果を得た。すなわち INH 2 群と GI-INH 8mg/kg 経口群とは死亡したマウスはなかつた。GI-INH の皮下注射群は 2mg/kg 及び 4mg/kg 群ともほとんど対照群と同様に 2 日ないし 16 日目の間に全例死亡した。これに対して, GI-INH 経口投与群は皮下注射群に比し明らかに生存期間の延長を認め, また 4mg/kg 経口群は 2mg/kg 経口群よりさらにすぐれた成績を得た。

#### VI 実験5 小児結核患児に対する GI-INH 大量投与時の副作用

##### 1) 対 象

京都市立桃陽学園に収容されている 5 才ないし 16 才の小児結核患児 30 名を 2 群に分け, 1 群には GI-INH



註：人型結核菌黒野株マウス 1 匹当たり 0.2mg 接種

第2図 GI-INH 投与による結核マウスの生存率

50mg/kg (INH 換算 19.1mg) 他群には 70mg/kg (INH 換算 26.7mg) を 1 日量とし 3 回分服投与し 1 ないし 5 カ月間にわたり主として副作用について観察した。なお各例について INH 3.3mg/kg 及び 6.6mg/kg (すなわち 10mg/kg 及び 20mg/kg 1 日量の 3 回分服投与時 1 回量) 内服後 4 時間目の血清中生物学的活性 INH 濃度を河盛の方法に準じ<sup>6)</sup>, 結核菌の抗酸性消失を指標として測定した。

## 2) 成 績

G1-INH 50mg 群では 15 例のうち 1 例は激しい嘔吐のため 36 日目に投薬を中止せざるを得なかつた。更に 1 例は軽度の胃痛, 1 例は嘔吐 1 回という軽度の副作用と思われる症状を示したものの計 2 例を認めたが, 投薬を中止するに至らなかつた。観察期間は退園などのため各例によつて異つたが, 7 例は 143 日間, 6 例は 51 日間, 1 例は 16 日間にわたり投与に耐えた。(第 4 表)

G1-INH 70mg 群では 15 例のうち, 35 日目に 1 例, 38 日目に 1 例, 48 日目に 1 例, いずれも主として嘔吐のために投薬を中止せざるを得なかつた。更に 1 例は投与開始 4 日目及び 9 日目に嘔気を訴え, 他の 1 例は 4 日目から 3 日間軽

第 4 表 G1-INH 50mg/kg/日 投与時の副作用

番号	氏 名	性 別	年 令	病 型	体 重	一 日 量	血清中 INH 濃度		観 察 期 間	副 作 用
							3.3mg/kg 4 時間値	6.6mg/kg 4 時間値		
1	吉川 真	男	才 7	○	20.5 kg	1.0 g	0.2		35. 2. 4) 51 35. 3. 25)	な し
2	藤原 公司	男	7	I Ba	27.0	1.3	1.6		35. 2. 4) 16 35. 2. 19)	〃
3	植野 晴之	男	8	IV B	25.5	1.2	0.2	0.8	35. 2. 4) 143 35. 6. 25)	〃
4	山元 修二	男	8	I Ba	22.5	1.2	0.2		35. 2. 4) 51 35. 3. 25)	3 日目及び 7 日目に軽度胃痛
5	吉村 悦子	女	9	IV B	26.5	1.3	<0.1	0.1	35. 2. 4) 143 35. 6. 25)	な し
6	小島 正夫	男	9	I Ba	27.0	1.3	<0.1		35. 2. 4) 51 35. 3. 25)	〃
7	橋爪 恒夫	男	10	○	36.5	1.8			35. 2. 4) 51 35. 3. 25)	〃
8	千 宗三	男	11	IV B	32.0	1.6	0.2	0.8	35. 2. 4) 143 35. 6. 25)	〃
9	宮本 光章	男	11	I Ba	40.5	2.0	0.1		35. 2. 4) 51 35. 3. 25)	〃
10	勝山 真二	男	12	IV B	31.5	1.6	<0.1	0.2	35. 2. 4) 36 35. 3. 10)	* 25. 28. 31 日目に嘔吐各 1 回, 37 日目より嘔吐激しきため中止
11	田中 光男	男	13	I Ba	46.0	2.3	0.2		35. 2. 4) 51 35. 3. 25)	な し
12	足立 徹	男	13	IV B	41.5	2.0	<0.1	0.8	35. 2. 4) 143 35. 6. 25)	〃
13	鈴木恵美子	女	14	V	37.5	1.9	0.2	0.4	35. 2. 4) 143 35. 6. 25)	〃
14	杉浦 勇	男	15	IV B	39.0	2.0	0.2	0.2	35. 2. 4) 143 35. 6. 25)	〃
15	渡辺和歌子	女	15	IV A	56.5	2.8	0.4	0.8	35. 2. 4) 143 35. 6. 25)	64 日目に 1 日だけ嘔吐 1 回

\* 投薬中止例

度の頭痛を訴えたが投薬を中止するに至らなかった。観察期間は退園などのため各例によつて異つたが、7例は143日間、2例は51日間、2例は47日間、1例は24日間、にわたり投与に耐えた。(第5表)

血清中生物学的活性INH濃度を測定した例について副作用と血清中濃度との関係をみたが、副作用のため投薬中止した例には血清中濃度の低いものも多く含まれ、血清中濃度との関連性を認めることが出来なかつた。すなわち、約5カ月間観察した17例についてみると、GI-

INH 50mg 群ではINH 3.3mg/kg 投与後INH血清中生物学的活性濃度4時間値0.4 $\gamma$ /cc以上1例中投薬中止例なし、0.4 $\gamma$ /cc以下7例中投薬中止例1例、GI-INH 70mg 群では0.4 $\gamma$ /cc以上1例中1例、0.4 $\gamma$ /cc以下8例中2例であつた。

## VII 考 案

われわれは小児のINH血清中生物学的活性濃度を測定し、小児ではINH 10mg/kg/day 3回分服投与という、かなりの大量を与えても血清中濃度の低いものが多いこと、また血清中濃度

第5表 GI-INH 70mg/kg/日投与時の副作用

番号	氏名	性別	年齢	病型	体重	一日量	血清中INH濃度		観察期間	副作用
							3.3mg/kg 4時間値	6.6mg/kg 4時間値		
1	今泉富士雄	男	才5	VIII Bc	20.5 kg	1.4 g	<0.1 $\gamma$ /cc	0.2 $\gamma$ /cc	35. 2. 4) 35. 6.25) 143日	なし
2	西山 公子	女	7	I Ba	15.0	1.0	0.1	0.1	35. 2. 4) 35. 6.25) 143	〃
3	河本 相徳	男	7	I Ba	23.0	1.6	<0.1	0.4	35. 2. 4) 35. 6.25) 143	〃
4	芝田 澄子	女	10	VIII Bb	29.5	2.0	0.2		35. 2. 4) 35. 3.25) 38	* 9日目嘔吐1回38日目嘔吐数回あり中止
5	米村 潤子	女	11	IV B, VIII B	32.0	2.2	0.1	<0.1	35. 2. 4) 35. 3.22) 48	* 19.41 嘔気あり45~48日目の間嘔吐2回ずつあり48日目中止
6	福家 末子	女	11	Bronchi-ektasie	28.5	2.0	<0.1	0.2	35. 2. 4) 35. 6.25) 143	なし
7	伊藤 昇	男	12	VIII Bb	29.0	2.0	0.2		35. 2. 4) 35. 3.21) 47	〃
8	高畑 和代	女	12	IV A	37.5	2.6	<0.1	0.4	35. 2. 4) 35. 6.25) 143	4.19日目に嘔気あり他なし
9	斉藤 一枝	女	13	IV B	39.5	2.7	0.4		35. 2. 4) 35. 3.25) 51	なし
10	堀 末子	女	13	IV B	46.0	3.2	<0.1		35. 2. 4) 35. 3.21) 47	〃
11	河霜 仁一	男	13	IV B	34.5	2.4	0.4		35. 2. 4) 35. 2.27) 24	〃
12	中内 金子	女	13	IV B	41.0	2.8	0.1	0.4	35. 2. 4) 35. 6.25) 143	〃
13	林 重子	女	14	IV A	45.0	3.1	0.4		35. 2. 4) 35. 3.25) 51	4.5.6日目頭痛
14	木元 福子	女	14	VIII Bc	41.0	2.9		0.4	35. 2. 4) 35. 6.25) 143	なし
15	水杉 政光	男	16	IV B	52.5	3.7	0.4		35. 2. 4) 35. 3. 9) 35	* 2.5.18.26~31日目に嘔気あり時々嘔吐、35日目嘔吐のため中止

\* 投薬中止例

と副作用とは関連があることから血清中濃度を指標として出来るだけ大量のINHを投与すべきであるとの成績を得ている<sup>9)</sup>。

GI-INHはKimmig<sup>4)</sup>によれば試験管内最小発育阻止濃度はINH 0.1 $\gamma$ /ccに対し、GI-INH 0.5 $\gamma$ /cc、マウスに対する毒性は極めて低く腹腔内に3日間連続注射時の毒性はINH 2.5mg/20gマウスとGI-INH 150mg/20gマウスとがほぼ匹敵する、またモルモットの実験的結核症にすぐれた治療効果を示したと報告している。遠藤等<sup>5)</sup>によれば、マウスの腹腔内注射で単にINHとグルコサミンを混合注射してもINHの毒性の減弱がみられないのに反し、INHとグルコサミンとの化合物すなわちGI-INHは著しく毒性が低かったと報告している。

マウスに対する毒性の極めて低いことはわれわれの実験成績においてもこれを認めた。また慢性中毒実験でも体重の平均増加量は対照群よりやや少いが、他のINH誘導体に比して増加著明であつた。たゞしINH G群は体重の平均増加量ではGI-INH群とあまり変らないが第5週に1匹の死亡を認めた。

マウスの実験的結核症に対する成績では皮下注射で全く治療効果を認めず、経口投与で2mg, 4mg, 8mgと増量するにつれてすぐれた治療効果を示した。これは試験管内抗菌力の成績すなわちGI-INHはINH換算でINHの1/2ないし1/4の抗菌力を示した成績とは平行するように思われ、また経口投与においてのみ効果を示したことはGI-INHが消化管内で分解されINHを遊離し、抗結核作用を示したものと考えられる。

これらマウスの実験的結核症に対する治療効果は同じく黒野株を用いた下村のINH-G-Naの治療成績に似ている<sup>9)</sup>。

われわれは小児においてINH大量投与時の副作用を観察し、20mg/kg 3回分服投与で悪心、嘔吐等の副作用のため投薬中止した例が15例中3例あり、それらはいずれもINHのいわゆるSlow inactivatorであつたことを報告した<sup>9)</sup>。GI-INHのINH換算19.1mg/kgを投与した際の副作用とINH 20mg/kg投与時の副作用

を比較すると、GI-INHを約5カ月間投与した8例中投薬中止例1例、INHでは15例中投薬中止例3例である。GI-INHのINH換算26.7mg/kg投与時は約5カ月間投与した10例中投薬中止例は3例であつた。しかしGI-INHではINHの血清中生物学的活性濃度の低いものに投薬中止例が多く含まれ、INHにおけるように血清中濃度の高いものに投薬中止例の出現した事実を認めることが出来なかつた。また、GI-INHの副作用出現のため投薬中止した日は35, 36, 38, 48日目であつて1カ月以上経過してからであり、INH大量投与時は2週間以内であつた。その副作用症状はGI-INHでもINHでも嘔吐、悪心が主で酷似している。GI-INHではINHと異なり、血清中濃度と副作用との関連が認められず、また副作用出現日が遅い点は、今後の検討にまたねばならない。しかしGI-INHはかなり大量を長期にわたつて投与することが出来るものと思われる。

## VIII 結 論

われわれはINH誘導体の一つであるGI-INHを得て、マウスに対する毒性、試験管内抗菌力、マウスの実験的結核症に対する治療効果及び小児結核患児に大量投与した際の副作用について検討を加え、下記の如き結果を得た。

- 1) マウスに対する急性毒性は極めて低く、INHの1/10ないし1/20以下であつた。
- 2) マウスに対する慢性毒性は極めて低く、200mg/kg (INH換算) 6週間連日経口投与で体重の増加は対照群にやや劣るが、他の誘導体に比し著明であつた。
- 3) 結核菌に対する最小発育阻止濃度は、INH換算0.125 $\gamma$ /cc及び0.25 $\gamma$ /ccでINHの0.06 $\gamma$ /ccにくらべその2倍ないし4倍であつた。
- 4) マウスの実験的結核症に対しては皮下注射で効果なく経口投与ですぐれた治療効果を認めた。

5) 小児結核患児に50mg/kg及び70mg/kgの大量投与して5カ月間副作用を観察し、50mg/kg群8例中1例、70mg/kg群10例中3例

に主として嘔吐のための投薬中止例を認めた。  
他はほとんど副作用を認めず5カ月間の投薬に耐えた。

(終りに臨み御指導と御校閲の労を賜わった金沢大学佐川一郎教授に深謝致します。)

### 文 献

- 1) 藤田他：結核研究の進歩；24, 64, (昭34).
- 2) 佐川：胸部疾患；3, 93 (昭34).
- 3) 河盛他：結核研究の進歩；24, 51 (昭34).
- 4) J. kimmig et al: Arzneimittel Forschung; 7, 157 (1957).
- 5) Litchfield, J. T.: J. pharmacol.; 96. 99 (1949),
- 6) 寺村：京大結研紀要；8, 86 (昭34).
- 7) 遠藤他：京府医大誌；65, 161 (昭34).
- 8) 下村：結核；32, 535 (昭32).
- 9) 小林他：日本小児科学会第62回総会 (昭34).